

免疫グロブリンスーパーファミリーの C1セットを持つタンパク質たち

大 堀 兼 男

- I. はじめに
- II. C1セットを持つIgSF
- III. C1セットのタンパク質の関係
- IV. ま と め

I はじめに

免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF) は、免疫グロブリン (Ig) ドメインを持つタンパク質のグループを指すが、遺伝子配列の研究の急速な発展により、数多く存在すること、さらに広い範囲の生物に存在することが明らかとなった^{1,2)}。また、このグループのタンパク質の機能は、細胞接着や免疫現象に関与するものや細胞表面の受容体と働くものなど様々である。

IgSFが持つドメインはその構造から、いくつかのグループに分類されることがわかった。これらのグループは、免疫グロブリンの構造に基づき、Vセット、C1セット、C2セットと言われている。

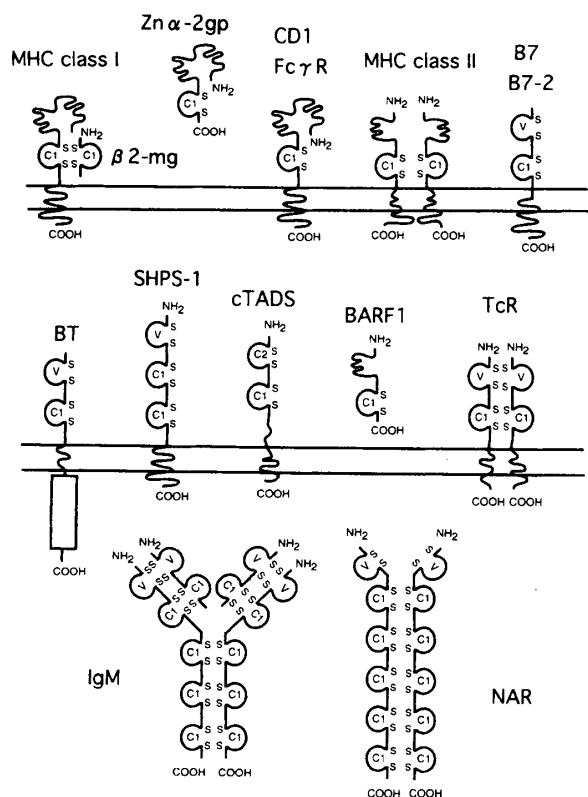
本論文では、このC1セットに属するタンパク質のグループについて、ドメイン構成とその相互関係について検討する。

II C1セットを持つIgSF

C1セットのドメインを持つタンパク質のグループをまとめた。このグループに属するタンパク質は、そのドメイン構成から13種類に分類された (図1)。そのなかには、C1

セットだけでなく、全く別のドメインを有するタンパク質も存在する。次に各タンパク質について、一次構造に基づいてドメインの構成を検討した。

図1 C1セットを持つIgSFタンパク質のドメイン構成



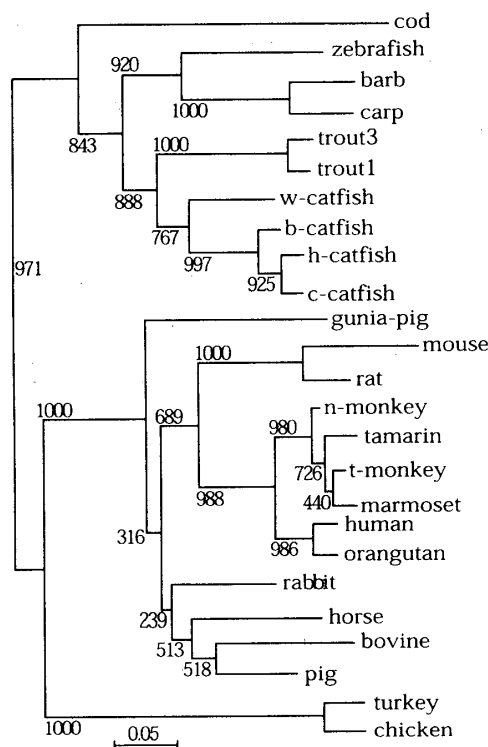
上記のV, C1 および C2 はそれぞれIgドメインの種類を示す。タンパク質の略号は本文を参照のこと。免疫グロブリンについては、代表的な構造としてIgMを示した。BTについても、1種類のみ示した。

- 1) 大堀兼男「免疫グロブリンスーパーファミリー蛋白質の構造」『実験医学』第7巻第2号, 1989年, 278~281.
- 2) 大堀兼男「ALCAMファミリーのドメイン構成」『環境と経営』第5巻第1号, 1999年, 41~49.

1. $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ -mg)

このタンパク質はC1セットのドメインを1個持ち、主要組織適合抗原複合体(MHC) class I タンパク質と一緒に細胞表面上で複合物を形成し、免疫現象に関与している。現在までに魚類から哺乳類までの脊椎動物が持っていることが知られている。一次構造の決定された各生物由来の $\beta 2$ -mgについて、その系統樹を作成した(図2)。図2の系統樹では、まず脊椎動物が魚類とその他の脊椎動物と2つに分かれることが認められる。次に、魚類以外では、哺乳類と鳥類とに大きく2つに分かれる。なお、両生類と爬虫類の $\beta 2$ -mgについては一次構造の報告は検索できなかった。また、ヒトの $\beta 2$ -mgは、チンパンジーとゴリラと同じ配列だった。ヒトとチンパンジーとの分岐は450万~550万年前と推定されており、 $\beta 2$ -mgは約500万年もの間変化しなかったことになる。

図2 $\beta 2$ -mgの系統樹

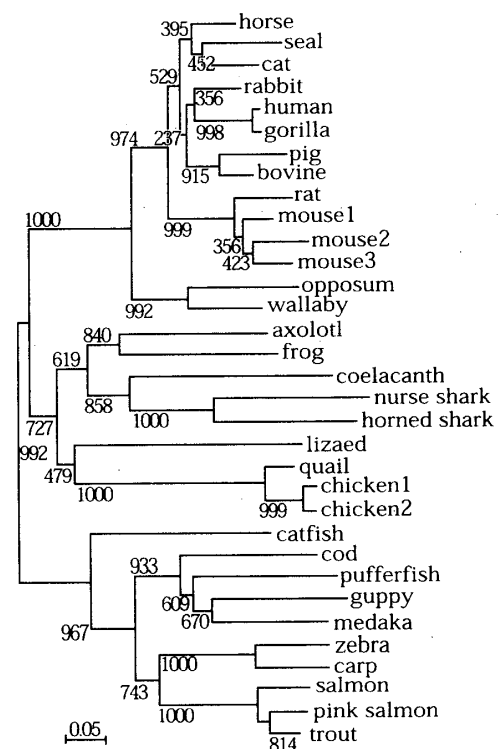


上記の系統樹の作成にはClustalX³⁾を用いた。以下の系統樹の作成も同様である。

2. MHC class I

このタンパク質はドメイン3個から構成されており、C末端にC1セットを1個持つ。内在性の抗原の一部と結合して細胞表面上に出て、T細胞と相互作用し、免疫現象に関与している。このタンパク質は魚類から、その存在が知られている。アミノ酸配列に基づく系統樹は図3に示した。特徴は、魚類のはとんどが、他の脊椎動物と別のグループに分かれていることである。さらに、魚類以外MHC class I分子は、哺乳類と両生類、爬虫類および鳥類との2つのグループに分かれている。なお、軟骨魚類のサメと総鱗類のシーラカンスは、両生類と同じグループに属しており、真骨魚類とは別のグループになっていた。

図3 MHC class Iの系統樹



C1セットを対象に系統樹を作成した。

3) Thompson JD, Gibson TJ, Plewniak F, Jeanmougin F and Higgins DG (1997)

The ClustalX windows interface: flexible strategies for multiple sequence

alignment aided by quality analysis tools. Nucleic Acids Research 24:4876-4882.

3. Zinc- α -2-グリコプロテイン (Zn α 2-gp)

このタンパク質は、MHC class Iと類似の構造を持つ。機能については不明である。哺乳類のヒト、マウス、ラットに存在している。MHC class Iとの配列の比較を図4に示した。Zn α 2-gpは、MHC class Iとは約30%の同一性を示す。

4. CD 1

このタンパク質も、Zn α 2-gpと同様にMHC class Iと類似の構造を持つ。T細胞の表面タンパク質である。ヒト、ラット、マウスなどの哺乳類に存在する。ヒトでは、aからeまで、5種類ある。CD 1の系統樹は図5に示したが、ヒトのCD 1が1つのグループを形成していないのが目につく。一方、マウスでは1つのグループとなっている。CD 1の進化の過程がヒトとマウスでは異なることを示す。

図 4 Zn α 2-gpとMHCグループとの一次構造の比較

MHCI bonobo
 B7 human
 MHCI bovine
 Zn α 2-gp mouse
 Zn α 2-gp rat
 Zn α 2-gp human

TWAGHSRMRYFTYSVSRPGAGEPRFISVGYVDDTQVRFSDAASPREEPRAPNMEQEGP
 TWAGHSIMRYFTYSVSRPGGEPRFISVGYVDDTQVRFSDAASPREEPRAPNMEQEGP
 TLAGHSILRYFTYSVSRGLGPEPRFIAVGYVDDTQVRFSDAASPNEPRPEPRNMEQEGP
 QETGSYSLFTYLTGLSRPSKGLPRQATAFNLNQAFFHYNSNSG--KAEPVGMPSQVEGMQ
 QETGSYSLIFTYLTGLSRPSKGLPRQATAFNLNQAFFHYNSNSG--KAEPVGMPSQVEGMQ
 NQDGRYSLTYYTGLSKHYEDVPFAQGLSLNDLQFFRYNSKDR--KSQPMGLNRQVEGMQ

↓

Dメイン 1

MHCI bonobo
 B7 human
 MHCI bovine
 Zn α 2-gp mouse
 Zn α 2-gp rat
 Zn α 2-gp human

EYWDNRITQIAKQAQTDRENLRIALRYNYSSEAGSHTLQTMYGCDVGPDGRFLRGYRQFA
 EYWDNRITQIAKQAQTDRENLRIALRYNYSSEAGSHTLQSMYQCDVGPDGRFLRGHNYQA
 EYWDNRITRYKDAQITFLRVDELNTYRYNYSQSTSGTSHNTQAMYGCDVGPDGRFLRGFWQFG
 EDWKEQSQIQRAREEIFLYTLKQIDMYEYDS--TGSHTFQGMFGCEIT--NNRSGGAVWRYA
 EDWKEQSQIQRAREEIFLYTLKQIDMYEYDS--TGSHTFQGMFGCEIT--NNRSGGAVWRYA
 EDWKQDSQIQRAREITFMETLKQIDVEYNS--NGSHVLQGRFGCEIT--NNRSGGAFVYK

* * * * *

↓

Dメイン 2

MHCI bonobo
 B7 human
 MHCI bovine
 Zn α 2-gp mouse
 Zn α 2-gp rat
 Zn α 2-gp human

YDGKDYIALNEDLSWTAADTAAQITQKQNEAAARVAEQ--RAYLEGLCEVNLRRYLENGK
 YDGKDYIALNEDLSWTAADTAAQITQKQNEAAAREAQ--RAYLEGLCEVNLRRYLENGK
 YDGRDYIALNEELRSWTAADTAAQITTKRQNEAAGAAETA--RNYLEGLCEVNLRRYLENGK
 YDGEDFIENKEIPAWPLPDPAANTKLKWEAKVYVQRAKALEECEPMLKKYLNYLSR
 YDGEDFIENKEIPAWPLPDPAANTKLKWEAKVYVQRAKALEECPMLKKYLTYSR
 YDGKDYIENKEIPAWPLPDPAANTKLKQKEAEVYVQRAKALEECAPLRLKYLSK

* * * * *

↓

Dメイン 3

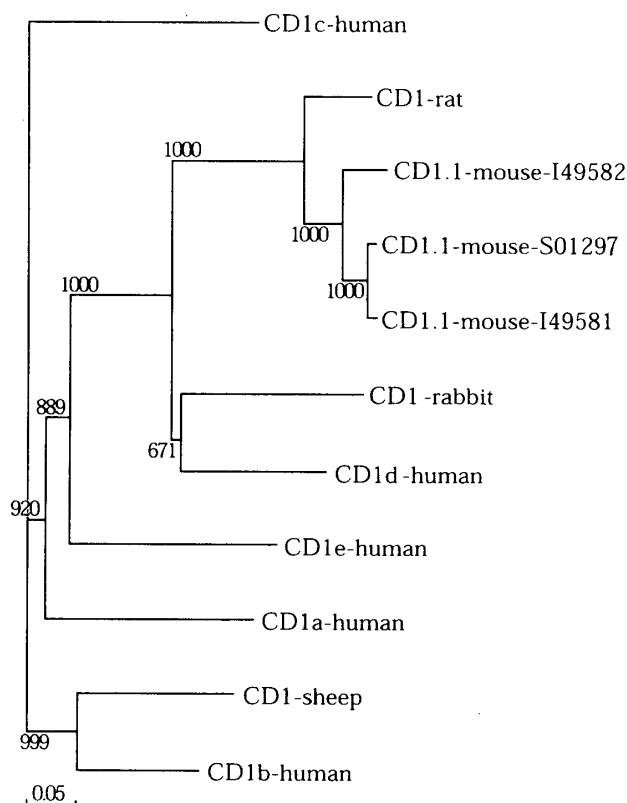
MHCI bonobo
 B7 human
 MHCI bovine
 Zn α 2-gp mouse
 Zn α 2-gp rat
 Zn α 2-gp human

ETLQRADPPKTHVTHHPDISDEATLRCWALGYPAEITLTWQRDGEDQTDQTELVEPTRP
 OKLERADPPKTHVTHHPDISDEATLRCWALGYPAEITLTWQRDGEDQTDQTELVEPTRP
 DTLRADPPKATHVTHHSIDSEATLRCWALGYPEEISLTWQRDGEDQTDQTELVEPTRS
 SHLDRIDPTPTVITSRVYPGNGRIFKCLAYDFYQPORISLHHNKAANKLAFEP--RGVFFN
 SHLDRIDPTPTVITSRVYPGNGRIFKCLAYDFYQPORISLHHNKAANKLASEP--RGVFFN
 NTLDRQDDPVVVYTHQAPGEKKKLCLAYDFYPGIDVHWTAGEVQEPER--GDVLEHN

* * * * *

Zn α 2-gpは、MHC class I、B7とドメイン構成が同じ。

図5 CD1の系統樹



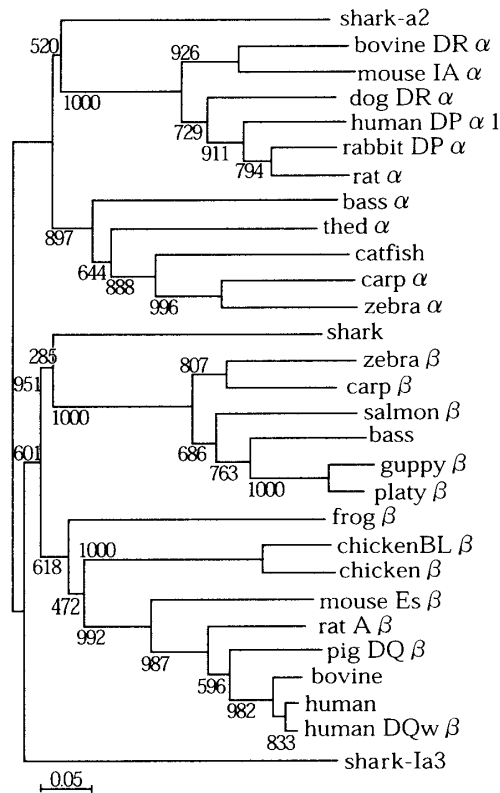
5. MHC class II

このタンパク質は2個のドメイン構造を持ち、そのうちC1セットが1個存在する。2本で1つの複合体を形成し、外来性の抗原の一部と結合して、細胞表面上に出て、T細胞と相互作用し、免疫現象に働く。このグループでは、サメが出現した段階ですでに2種類のタンパク質 (α と β) に分れていたことが認められる。さらに、魚類が他の脊椎動物と独立したグループを形成していることも認められる。ただ、サメの位置が α では他の硬骨魚類と別、 β では硬骨魚類と一緒にいう違いがあった (図6)。

6. B7

このグループにはB7 (CD80) とB7-2 (CD86) とがある。これらのタンパク質は2個のドメインを持ち、Vセットを1個とC1セットを1個持つ。これらは、B細胞や抗原提示細胞で発現し、T細胞の活性化

図6 MHC classIIの系統樹



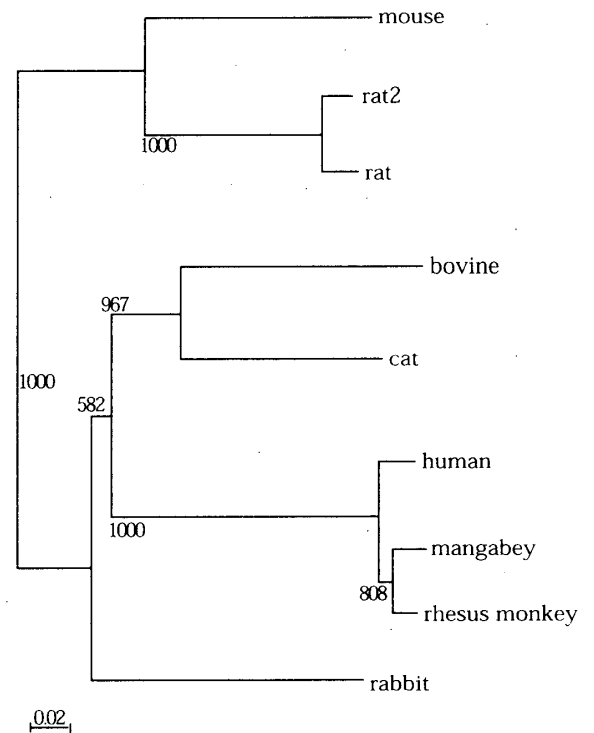
α鎖とβ鎖の両方のC1セットについて系統樹を作成した。

に働く。B7の系統樹は図7に、B7-2の系統樹は図8に示した。B7とB7-2は同じドメイン構造をしているが、それぞれのドメインの2つのシステインに挟まれたアミノ酸残基の数は異なる。C1セットでは、B7の方がB7-2よりも残基の数は少なくなっている(図9)。

7. ブチロフィリン(butyrophilin:BT)

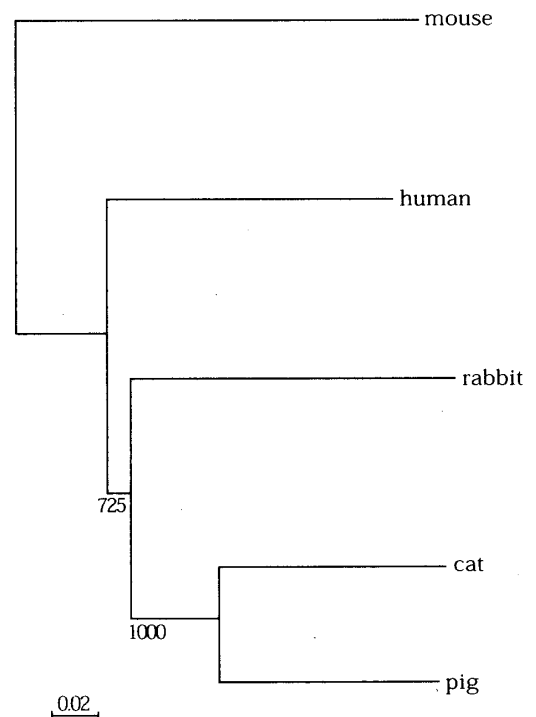
このタンパク質は乳腺組織にある分泌細胞の表面にあり、乳の油滴の分泌に働く。その構造は2個のドメインからなることが多いが、ヒトとマウスではさらに多くのドメインを持つものも存在する。このうち、C1セットは1個あるいは2個存在する。BTに類似のグループとして、BTFなどが報告されている。ここでは、これらを含めた系統樹を図10に示す。このタンパク質のグループでは、多数の重複が見られる。

図7 B7の系統樹



V-C1のドメインについて系統樹を作成した。

図8 B7-2の系統樹



上図ではB7-2のV-C1を含めて、系統樹を作成した。

図9 B7とB7-2との一次構造の比較

```

B7-2      MDPQCTMGLSN-----ILFVMAFLLSG-----AAPLKIQAYFNETADLPCQFANSQNSQL
B7        MGHTRRQGTSPSPKCPYLNFFQLLVLAGLSHFCSGVIHVTKEVKEVATLSCGHNVSV-VEEL
          *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *
          *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *

B7-2      SELVVFWDQDENLVNEVYLGKEKFDVSHSKYMGRTSFDSDS-WTLRLHNLQIKDKGLYQ
B7        AQTRIYWQKEKKMVLTMHSGDMN----IWPEYKNRTIFDITNLSIVILALRPSDEGTYE
          ::  ::*:::***::  ::  ::  ::*  *  ::  ::  ::  ::*::*::
          ::  ::*:::***::  ::  ::  ::*  *  ::  ::  ::  ::*::*::

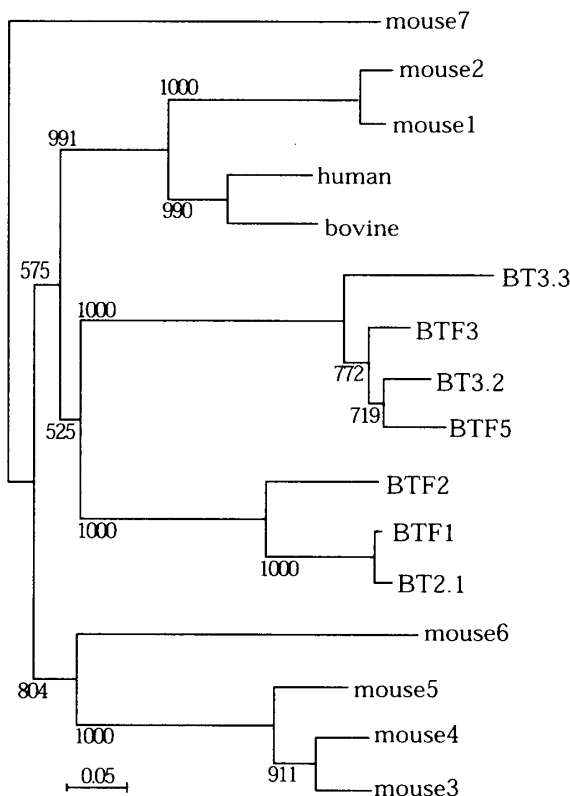
B7-2      CIIHHKKPTGMIRIHQMNSLSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSHGYPEPKKM
B7        CVVLKYEKDAFKREHLAEVTLVKADFTPTSDFEIPTSNIIR-IICSTSGGFPEPHLS
          *::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::
          *::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::

B7-2      SVLLRTKNSTIEYDGIQKSDQNVTELYDVSISLSVSFPDVTNMTIFCILETDKTRLLS
B7        WLENGEELNAIN----TTSQDPETELYAVSSKLDN---MTNHSFMCLIKYGHRLVN-
          :  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::
          :  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::

B7-2      SPFSIELEDPPPDHIPWITAVLPTVVICVMVFLILWKKKKRPRNSYKCGTNTMER
B7        QTFNWNNTTKQEHFPDNLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPRCR-----ER
          ..*::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::
          ..*::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::

B7-2      EESEQTKKREKIHIPERSDEAQRVFKSSKTSCKSDKSDTCF
B7        RRNERLRRESVRPV-----
          ...*::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::
          ...*::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::  ::
    
```

図10 BTの系統樹



上図で、BTおよびBTFはヒト由来のBT類似タンパク質。
同一生物でも複数のBTが存在する。

Tazi-Ahniniら⁴⁾は、B7/B7-2との共通の起源を推測している。

8. Fc γ 受容体 (Fc γ R)

このタンパク質は3個のドメインを持つ。そのうち、C1セットは1個存在する。ヒト、マウスおよびラットに存在している。全体のドメイン構成は、Zn α 2-gpやMHC class Iと類似している。Zn α 2-gpとの比較を示したアミノ酸配列を図11に示す。

図11 Fc γ RとZn α 2-gpとの一次構造の比較

```

FcRn rat      TWGAEPRLPLMYHLAAVSDSLSTGLPSFWATGWLGAQQYLYNNLRQADPCGAWIENQV
FcRn mouse    TWGSETRPPLMYHLTAVSNPSTGLPSFWATGWLGPQQYLYNNLRQADPCGAWIENQV
FcRn human    SLGAESHL SLLYHLTAVSSPAGTPAFWVSGWLGPQQYLYNNLRQADPCGAWIENQV
Zn $\alpha$ 2-gp      QENQDGRYSLYTYITGLSKHVEDVPAFQALGSLNDLQFFRYNSKDRKSQPMGLWRQVEGM
          ::  ::*:::***::  ::  ::  ::*  *  ::  ::  ::  ::*::*::

FcRn rat      SWYWEKETDLSKEQLFLEAIRLENQINGTFTLQGLLGCELAPDNSSSLPTAVFALNGE
FcRn mouse    SWYWEKETDLSKEQLFLEAKLTLEKINGTYTLQGLLGCELAPDNSSSLPTAVFALNGE
FcRn human    SWYWEKETDLSKEQLFLEAKLTLEKINGTYTLQGLLGCELAPDNSSSLPTAVFALNGE
Zn $\alpha$ 2-gp      EDWKEDSQLKAREDMETLKDIVEYNDNSGSHVLQGRFGCEIENNRSSGAFWYKYDYGK
          ::  ::*:::***::  ::  ::  ::*  *  ::  ::  ::  ::*::*::

FcRn rat      EFMRFNPRTGNWSEWPEPDIVGNLMMKQPEAAKSESEFLLNSCERLLGLHGERGRNLE
FcRn mouse    EFMKFNPRTGNWSEWPEPDIVGNLMMKQPEAAKSESEFLLNSCERLLGLHGERGRNLE
FcRn human    EFMNFDLKQGTWGGDWPALAIQRWQQQKAAANKELTFLFSCPHRLREHLERGRNLE
Zn $\alpha$ 2-gp      DYIEFNKEIPAWVPDPAQITKQWEAEPPVYVQRAKAYLEECAPTALRYLYKYSKNILD
          ::  ::*:::***::  ::  ::  ::*  *  ::  ::  ::  ::*::*::

FcRn rat      WKEPPSMRLKARPGNSGSSVLTCAAFSFYPPPELKFRLRNLGLASGS-GNCSTGPNQDGSF
FcRn mouse    WKEPPSMRLKARPGNSGSSVLTCAAFSFYPPPELKFRLRNLGLASGS-GNCSTGPNQDGSF
FcRn human    WKEPPSMRLKARPGNSGSSVLTCAAFSFYPPPELQRLRNLGLAAGT-GQGDFGPNQDGSF
Zn $\alpha$ 2-gp      RQDPPSVVVTSHQAPGKELKCLAYDFYPGKIDVHWTRAGQVQPELGRDVLHNGNTY
          ::  ::*:::***::  ::  ::  ::*  *  ::  ::  ::  ::*::*::

FcRn rat      HAWSLLEVKRGDEHHYQCQVEHEGLAQPLTVDLDS
FcRn mouse    HAWSLLEVKRGDEHHYQCQVEHEGLAQPLTVDLDS
FcRn human    HASSSLTVKSGDEHHYCCIVQHAGLAQPLRVLESP
Zn $\alpha$ 2-gp      QSWVVVAVPPQDTAPYSCHVQHSLSAQPLVVPWEAS
          ::  ::*:::***::  ::  ::  ::*  *  ::  ::  ::  ::*::*::
    
```

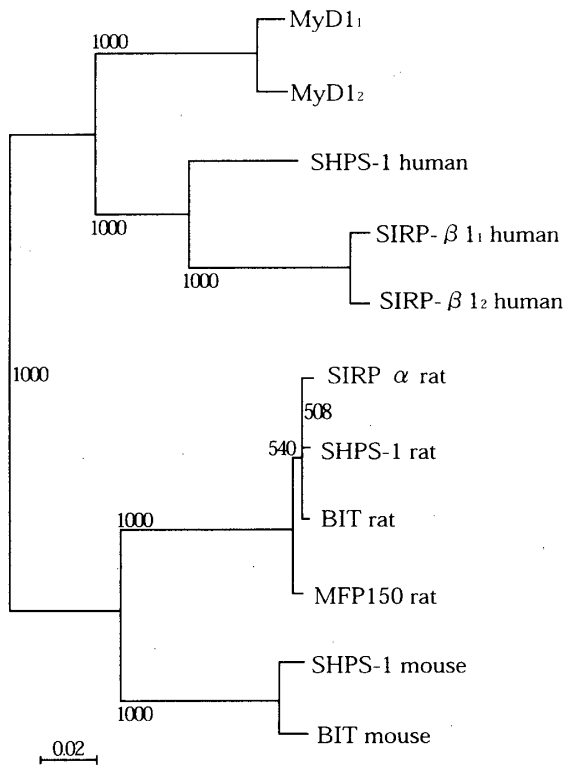
Fc γ R (FcRn) はヒト、マウス、ラットに存在する。

9. SHP substrate-1 (SHPS-1)

このタンパク質は、チロシンフォスターゼと結合するタンパク質である。このグループに属するタンパク質として、BIT, MyD-1, MFP, SIRP (Signal Regulatory Protein 1) などが知られている。そのドメインの構成は、V-C1-C1の3個のドメインから成っている。このうち、C1セットは2個存在する。図12に系統樹を示す。

4) Tazi-Ahnini R, Henry J, Offer C, Bouissou-Bouchouata C, Mather IH, Pontarotti P (1997) Cloning, localization, and structure of new members of the butyrophiline gene family in the juxta-telomeric region of the major histocompatibility complex. Immunogenetics 47:55-63.

図12 SHPS-1 グループの系統樹



3個のドメイン (V-C1-C1) を対象に系統樹を作成した。

10. cTADS

このタンパク質は、活性化したT細胞に発現し、その発達に関与している。このタンパク質は、2個のドメインを持ち、C1セットとC2セットがそれぞれ1個ずつあり、IgSFのメンバーとして特異なドメイン構成をしている。今までは、C1セットとC2セットは同一のタンパク質内に存在する例は存在していなかった。このタンパク質は、鳥類で発見された。表1に2個のドメインと類似性の高いタンパク質をまとめた。他のタンパク質との同一性は低い、2個のドメインで別々のタンパク質と類似性が見られた。また、2つのドメイン同士での、同じアミノ酸残基は12.5%に過ぎなかった。このことは、1個のドメインからの重複ではなく、別個のタンパク質に起源を持つドメインの融合の可能性を示唆する。また、その起源は古く、脊椎動物の出現の時期に遡ることも考えられる。

表1 cTADSの各ドメインと類似性を持つタンパク質 (同一アミノ酸の割合を%で示す)

ドメイン1		ドメイン2	
50Kgp	30.9	MHC I mus	26.1
lsamp	29.8	IgLight	25.0
neurotrimin	28.7	MHC II hum	24.7
OBCAM	27.7	TL-like	23.9
		CD1c	21.7

11. BARF 1

このタンパク質は、ウイルス由来で、2個のドメインを持つ。このうち、C1セットは1個存在する。しかし、このドメインと類似性の高いドメインを持つタンパク質はタンパク質のデータベースからは検索できなかった。このことから、C1セットの起源はかなり古いことが推定される。

12. T細胞レセプター (TcR)

TcRはリンパ球のT細胞が持つ表面抗原で、MHCと相互作用して、抗原認識や自己認識に働く。このタンパク質は2個のドメインを持ち、C1セットを1個有する。2種類のタンパク質 (α 鎖と β 鎖) とからなる複合体として存在する。また、 γ δ 型のTcRも存在する。 α 、 β 、 γ および δ 鎖の系統樹を図13～図16に示した。 α 鎖 (図13) では、サメ (hshark:horn shark) を含む魚類から哺乳類までのアミノ酸配列が決定されており、サメが一番離れた位置にあることがわかる。また、哺乳類が1つのグループにまとまっている。つぎに、 β 鎖 (図14) では、サメを含めた魚類が1つのグループ、哺乳類がまた別のグループを形成している。また、鳥類とカエルを含むグループが離れた位置にある。さらに、両生類のアホロートルは哺乳類とのグループに入っており、一般的な分類関係とは異なっている。 δ 鎖 (図15) では、軟骨魚類 (hshark, cskate) が1つのグループを形成し、鳥類と哺乳類が別のグループを形成している。 γ 鎖 (図16) では、軟骨魚類が離れた位置にあり、鳥類と哺乳類がさらに別々のグループとなっていた。 α 、 β 、 γ

図13 TcR α 鎖の系統樹

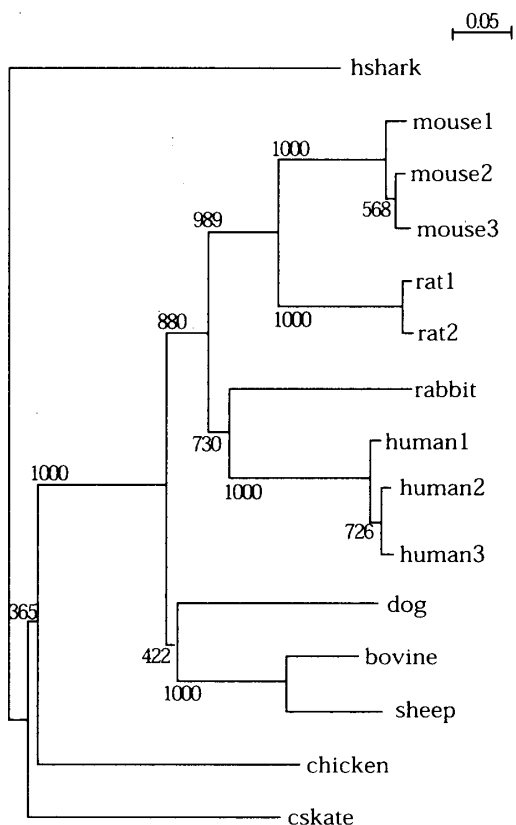


図15 TcR δ 鎖の系統樹

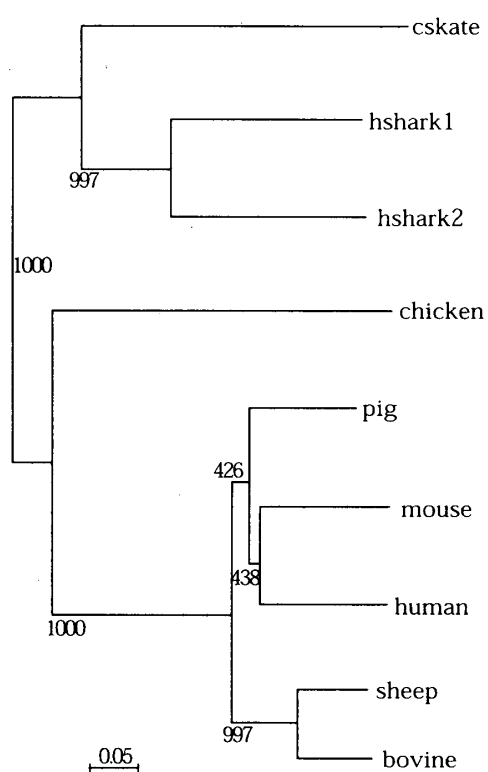


図14 TcR β 鎖の系統樹

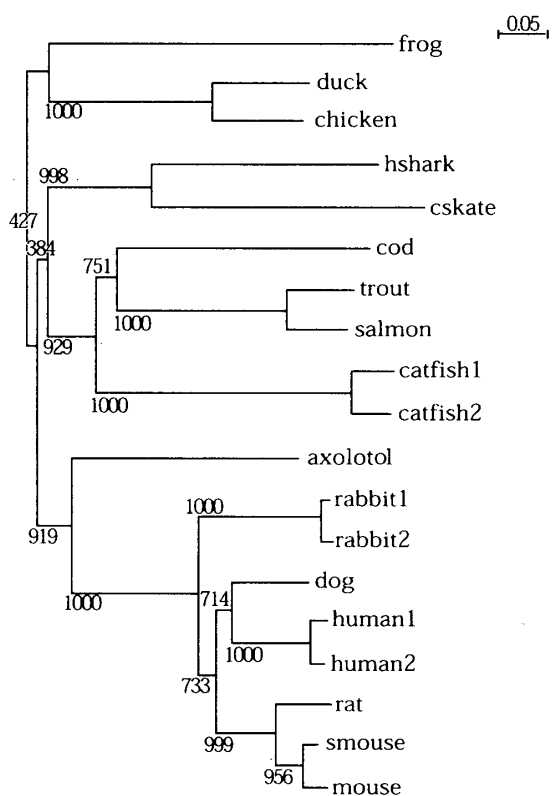
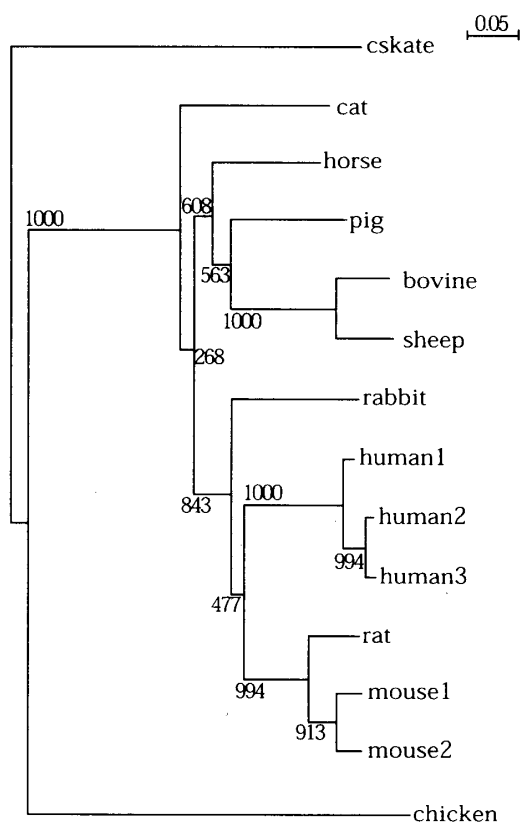


図16 TcR γ 鎖の系統樹



および鎖の間では、あまり類似性はみられず、軟骨魚類の段階ですでに分れていたことが推測され、TcRの起源は脊椎動物の出現以前と考えられる。

13. 免疫グロブリン

免疫グロブリンは、生体内でいわゆる抗体として免疫現象のなかで重要な役割を果たしており、脊椎動物に存在することが知られている。とくに、哺乳類では、IgA, IgG, IgE, IgD, IgMの5種類の異なるサブタイプが存在する。これらは、構造だけでなく機能も異なる。脊椎動物では、さらにIgW, IgY, IgXなどの別のサブタイプが存在する。一方、IgMはすべての脊椎動物に存在する。

1) IgM

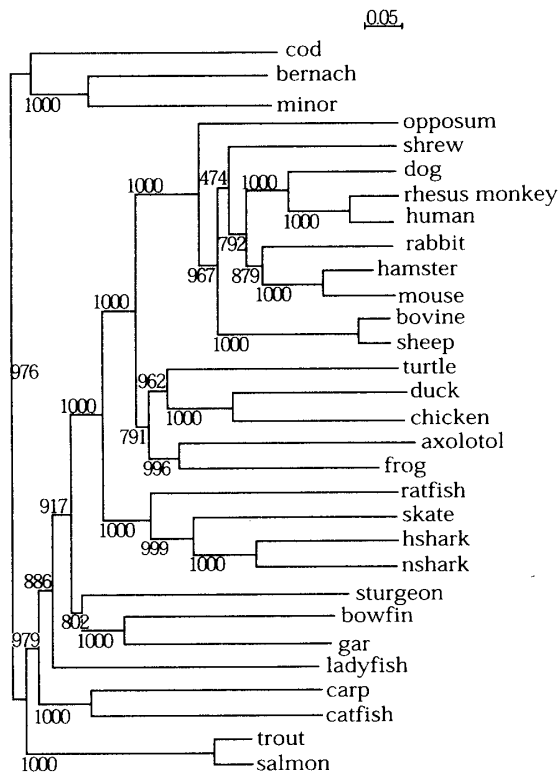
IgMは、Vセットを1個、C1セットを4個持つ。すべての脊椎動物に存在するこ

とから、C1セット4個のドメインについて系統樹を作成した(図17)。cod, bernach, minorが1つのグループを形成し、魚類は他の脊椎動物と同じグループに属している。また、軟骨魚類は、真骨魚類(carp, trout, salmon)よりも哺乳類、両生類、鳥類に近い位置にいる。

2) IgY

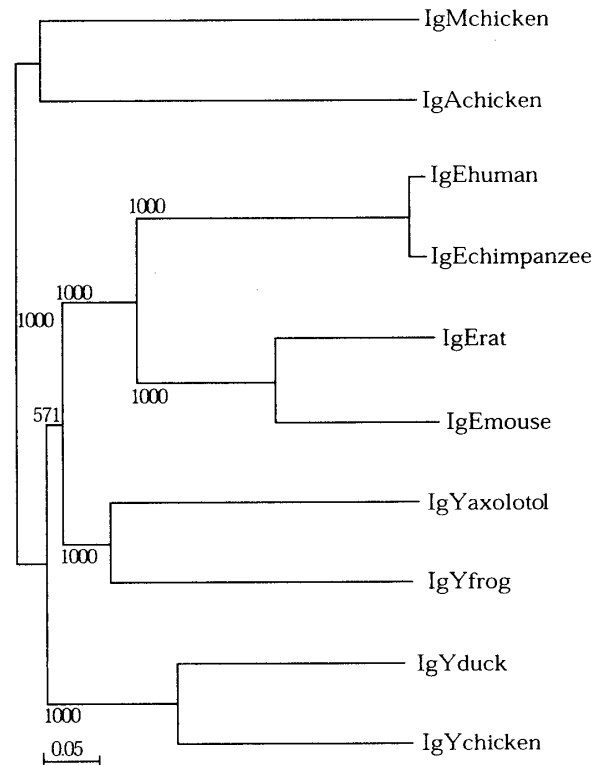
IgYは魚類、両生類、爬虫類に存在するサブタイプであり、Vセットを1個、C1セットを4個持つ。4個のC1セットを持つサブタイプを含めて、IgYの系統樹を図18に示す。この図からわかるように、IgYはIgEに近いことが認められた。これらの免疫グロブリンの進化は、IgMがその祖先であり、それからIgA, IgY, IgEと分れてきたことが推測される。その結果、哺乳類ではじめて、IgM, IgA, IgE, IgG, IgDのサブセットを持つことになったと思われる。

図17 IgMの系統樹



4個のC1セットについて、系統樹を作成した。

図18 IgYの系統樹

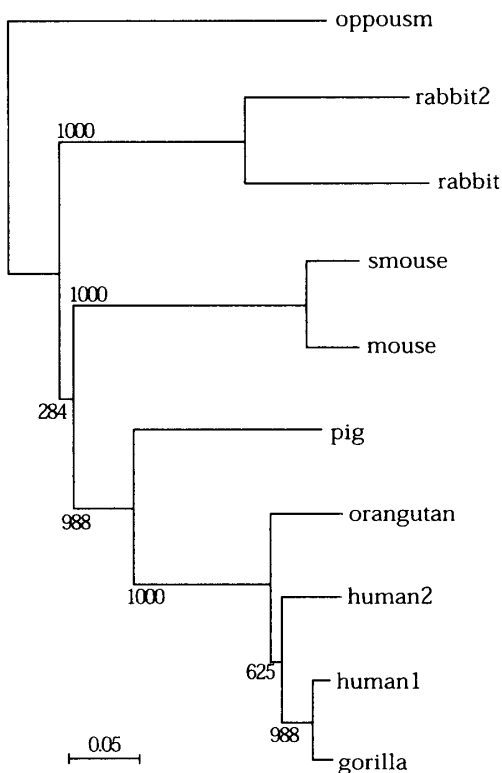


4個のドメイン(定常領域)について、系統樹を作成した。また、IgAとIgMも同時に追加した。

3) IgA

IgAのC1セットは、鳥類では4個、哺乳類では3個となっている。哺乳類のIgAの系統樹を図19に示した。有袋類（opposum）が、他の哺乳類とは別の位置にある。つぎに、鳥類（ニワトリ）のIgAについて、ドメインごとに類似したタンパク質を検索した。その結果、C1セットのうち、ドメイン1はIgG、ドメイン2はIgE、ドメイン3はIgM、ドメイン4はIgAと類似性が高いことが認められた（表2）。すなわち、ドメインごとに類似している免疫グロブリンのサブセットが異なっていた。このことは、IgA、IgE、IgGが、祖先ドメインからほぼ同時期に分かれてきたことを示していると思われる。

図19 IgAの系統樹



C1セットのドメイン4個（定常領域）について、系統樹を作成した。

表2 ニワトリIgAの各ドメインと類似性を持つタンパク質

（同一アミノ酸の割合を%で示す）

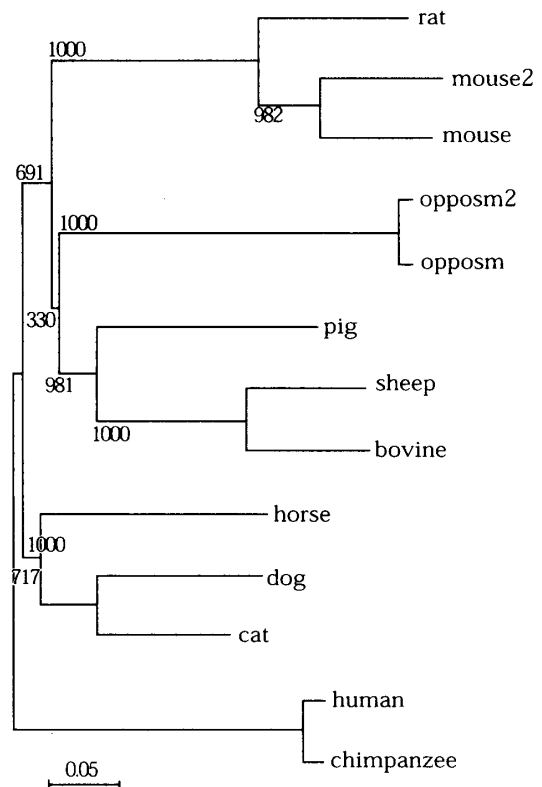
ドメイン1		ドメイン2	
IgG pig	35.0	IgE rat	27.4
IgG ₂ bovine	33.3	IgE mouse	25.3
IgG ₁ sheep	31.9	IgE human	24.5
IgG mouse	27.6	IgY frog	23.4
IgG _{2a} mouse	26.5		

ドメイン3		ドメイン4	
IgA pig	34.3	IgM frog	45.6
IgX frog	33.0	IgA pig	42.1
IgM chicken	31.9	IgA gorilla	42.1
IgY frog	30.9	IgA ₁ human	42.1
IgM sheep	29.1	IgA rabbit	41.8

4) IgE

IgEは、哺乳類だけに存在する。ドメイン構成は、V-C1-C1-C1-C1であり、4個のC1セットを持っている。系統樹を図20に示す。

図20 IgEの系統樹



5) IgX

IgXのアミノ酸配列は、2種類の軟骨魚類で報告されている。図21に示したように、この2種類のIgXは、IgWのアミノ末端によく類似しており、IgXとIgWは近い関係にあることが推測される（アミノ酸残基の同一性はそれぞれ、lskate:49%とcskate:48%）。

6) IgG

IgGは哺乳類で、もっとも多い免疫グロブリン。ドメイン構成は、V-C1-C1-C1となっている。図22に示したように、同一の哺乳類でもさらに複数のIgGが存在する。進化的には新しい免疫グロブリンであることを示している。

7) IgD

この免疫グロブリンも哺乳類にのみ存在するが、その機能についてはまだ不明である。ドメイン構成はヒトではV-C1-C1-C1-C1、一方、マウスではV-C1-C1-C1となっている、C1セットが1個少ない（図23）。

図22 IgGの系統樹

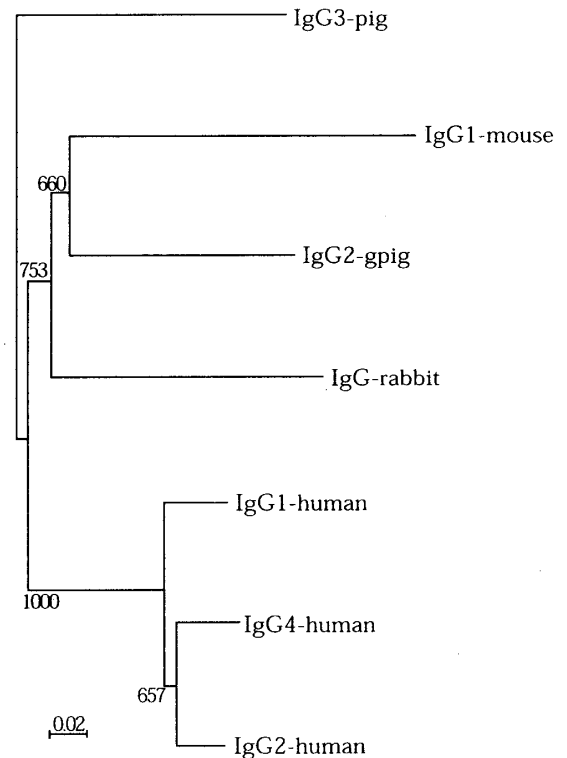


図21 IgXとIgWとの一次構造の比較

IgX-lskate	LPGVRSVAVLNQKPTAAKSGESLKTCTVTSFGSLSSSNVHMKVQVPGKGLEWVAIMNYD
IgX-cskate	LPGVRSVAVLNQPTTAAKTGGSLKLTCTETSGFSLSSNSVHMKVQVPGKGLEWVMKTS
IgW	LTGVRSDIVLTQPSVVKKPGETVRLSCGVTGFDIDTHYITWVKVQVPGKGLEW-LYHDS
IgX-lskate	DDKDYAPAFSGRFTVSRDSSNVYLQMTNLSADTATYYCAA--MGGSIIYWLEWYGAGTS
IgX-cskate	GRKYYPAPAFSGRFEVSKASINIVLQMNRLSLGDTATYYCARSPYMGDE--LDYWGAGTS
IgW	RPQEFAPGIEGRFTPSVVSNTAYLEITSLSVTDATYYCARIY-TGALAWVFDYWGNGTF
IgX-lskate	LTVTSEDVVLPSVHITS-SCNTESGQ-EISILCLVKDYLPVISTQWSTSSGVINNGITK
IgX-cskate	LTVTSEGETLPSVHITS-SCNTESGQ-EISILCLVKDYQPEIINQWSTSSGDIISGITK
IgW	VEVTSVTQAAPSVYIPNPSQOVNSNQDEISLVCLVKGFQPKAITQWTSRNNRVITIGIKK
IgX-lskate	YPPVLGQNKYTMSSLLRVSADHNR-KTYCKAGYKPNMVKTEIQKPQ---APQLIPL
IgX-cskate	YPPVLGQNNKYTMSSLLRVPVADHNRNNVYCRAGYKSNMVKTFDKPKPSRAPQLIPL
IgW	FPVQKQDMKYTMSSVLKYVSADHNTOSAYHCKAGHDSNAMVERQYKTPK---SPNVIPL
IgX-lskate	VPSPETLHNQTTAVLGCMSISGFSPDNKIVSMKKAGLNQAGVVLPTPTNGGFTVAYLP
IgX-cskate	VPSPEVLHNQTTAVLGCMSISGFSPDNKIVSMKKAGLNQAGVVLPTPTNGGFTVAYLL
IgW	IPTAQIYNQTTAVLGCVISGFAPDSIQVSMKKGLEQTVGVFSPKQRPDNTFETVSYLT
IgX-lskate	LNVEEWTNKQEYTCVTHAPSGFSDKINMRYQEGG
IgX-cskate	LRVEEWTNKQEYTCVTHAPSGFSDRINMRYQEG-
IgW	VTVADMKNGDGYVCQVTHAPSNFNGISLRYQEE-

IgXは、little skate (lskate) と clearnose skate (cskate) 由来。2個のC1セットをIgWの末端のドメイン2個と比較した。

図23 ヒトとマウス由来のIgDの一次構造の比較

human	APTAKAPDVFPISIGCRHPKDNPPVLAACITGYHPTSVTVTYWMTQSQPQRTFPEIQRR
mouse	GDKKEPDMF-LLSECKAPEENEKINLGCLVIGSQP--LKISWEPKSSIVEHVFPSEMRN
human	DSYMTSSQLSTPLQQNRQGEYKCVQHTASKSKKEIFRWPEPKAASSVPTAQPAEG
mouse	GNVTMVL-QVTVLASELNLN-HTCTINKPKRKEKP--FKFPESWDSQSKRVPTTLQAKN
human	SLAKATTAPATTRNTGRGGEKKKEKEEQEERETKTEPCPSHTQPLGVYLLTPAVQDL
mouse	HSTEATKAITT-----KKDIEG
human	WLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLERHSNGSQSHSLTLPRSL
mouse	-----
human	WNAGTSVTCCTLNHPSLPQRLMALREPAQAQPKVLSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFS
mouse	-----AMAPSMLTVNILLTSTHPMSWLLCEVSGFF
human	PPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPPQPGSTFWAWSVLVPAPPSPQATYTCVVSHE
mouse	PENIHLMWLVGHSKMKSTNFVTANPTAQPGG-TFQVWSVLRLPVALLSSSLDTYTCVVEHE
human	DSRTLNASRSLEVS-----YVTDHGM-----
mouse	ASKTKLNASKSLAISGCYHLPESDGSPRRPDGPALA

マウスのIgDは、ヒトのIgDの第2ドメインに対応するドメインが欠落している。

8) IgW

サメ (sandbar shark) で見つかった免疫グロブリンのサブタイプ。同じサメ類 (nurse shark) のIgNARCもこのグループに属する。ドメイン構成は、Vセットが1個、C1セットが6個からなる。先端のC1セット2個は、IgXとの類似性が高い。また、末端の4個のドメインは、NARとの類似性が高い。Greenbergら⁵⁾はIgWの進化について、C1セットが4個からなる祖先タンパク質から、中間のドメイン2個の重複により形成されたと推測した。

9) Big IgD

ナマズ(channel catfish)で見つかった免疫グロブリン。ドメイン構成は、Vセットが1個、C1セットが8個であるが、先端のC1セットはIgMのC1セットに類似し、残り7個のC1セットはIgDのC1セットに類似している。

10) NAR (new/nurse shark antigen receptor)

ある種のサメ (nurse shark) に存在するタンパク質。ドメイン構成は、Vセットが1個、C1セットが5個からなる。C1ドメインうち、末端の5個のドメインがIgWのドメインと高い類似性を持つ。

III C1セットのタンパク質の関係

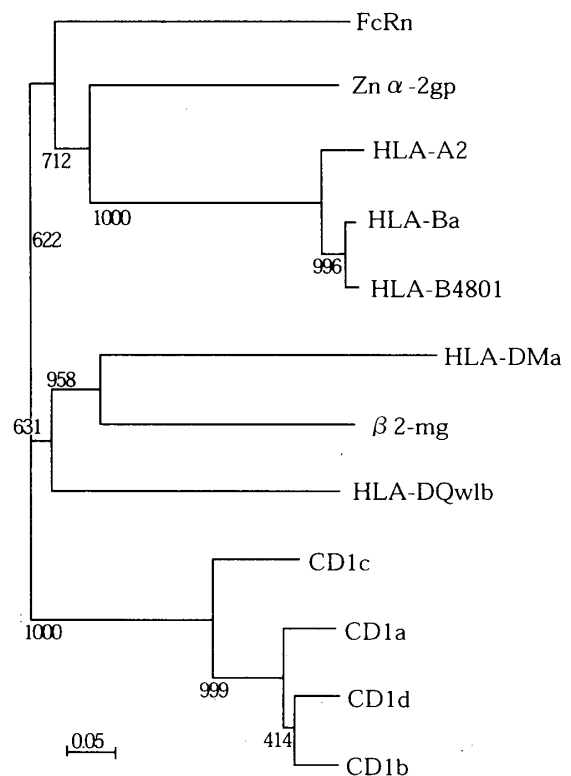
1.MHC関連タンパク質

このグループには、MHC class I, class II, CD1, Fc γ R, Zn α 2-gp, β 2-mgが属する。全体のドメイン構造は異なるが、最後のドメインはC1セットであるという特徴がある。このドメインについて、アミノ酸配列に基づき系統樹を作成した(図24)。この系統樹では、MHC class IIと β 2-mgのグループがCD1に近い位置にあるのが注目される。3個の

ドメイン構成のタンパク質であるMHC class IとCD1は独立して形成されたことが推定される。

CD1のペプチド結合ドメイン (peptide binding domain:PBD) は、ECPCR (Endothelial Cell Protein C Receptor)⁶⁾と類似性が高い(図25)。このことから、CD1やMHCなどのPBDは、C1セットとは別の起源が推定される。すなわち、このグループは、2個の異なるドメインの融合によって生じたことが推定される。

図24 MHC 関連タンパク質の系統樹



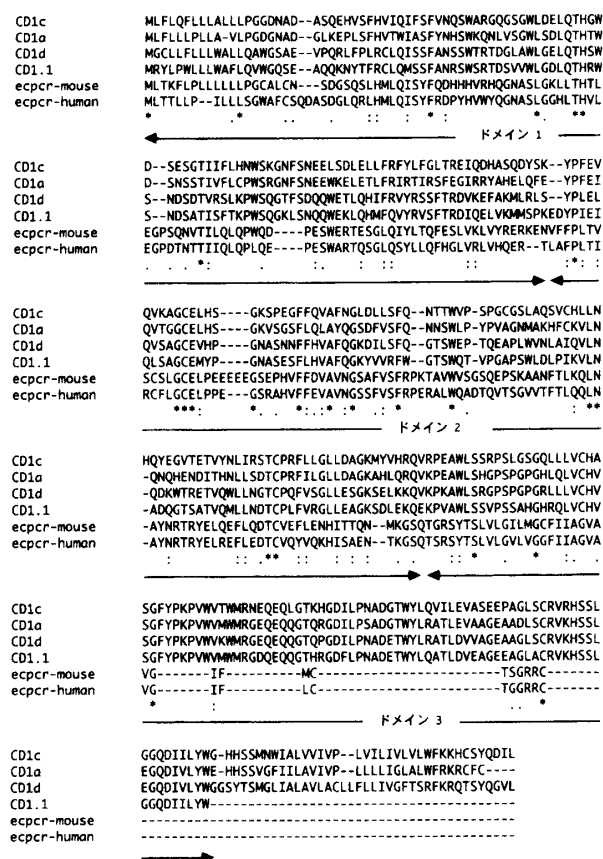
各タンパク質のC1セットについて、系統樹を作成した。

5) GreenBerg AS, Hughes AL, Guo J, Avila D, McKinney EC, and Flajnik MF (1996)

A novel "chimeric" antibody class in caartilaginous fish:IgM may not be the primordial immunoglobulin. Eur J Immunol 26:1123-1129.

6) Fikudome K and Esmon CT (1994) Identification, cloning, and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. J Biol Chem 269:26486-26491.

図25 ECPCRとCD1の一次構造の比較



ECPCRは、CD1のアミノ末端の2個のドメインと類似性が高い。

2. 免疫グロブリン

免疫グロブリンは、魚類から存在している。また、無顎脊椎動物のヤツメウナギやメクラウナギでもIgMの存在が知られている。一方、無脊椎動物では存在していない。脊椎動物が出現したところに、免疫グロブリンも出現したと考えられる。しかし、軟骨魚類ですでに数種類のサブタイプが存在することを考えると、脊椎動物の祖先となった無脊椎動物ですでに免疫グロブリンが存在していたと推測できる。また、IgW, NAR, IgMなど様々な異なる構造の免疫グロブリンが存在したことを考えると、最初の段階で試行錯誤的に作られた可能性も推測される⁷⁾。

IV まとめ

現在のところ、C1セットを持つ生物の分布は、脊椎動物に限られている。C2セットの分布と比較すると、その範囲は狭い。この

ようなことから、C1セットは進化的には新しいドメインと考えられる。また、機能的には、免疫現象に関係するタンパク質が多く、C2セットを持つNCAMのような細胞接着に関係しているタンパク質はまだ見つからない。このようなことも、C1セットの新しいことを示していると思われる。また、Igドメインの起源を考えると、VセットかC2セットを持ったタンパク質がIgSFの祖先と言える。

タンパク質の進化の機構の一つとして、重複がある。IgSFの進化の機構を考えると、この重複が重要な役割を果たしていると思われる。Igドメインのサブセットの成立、複数のドメインを持つタンパク質のグループの存在などは、この重複によると考えられ、これによって、IgSFの多様性が生じた。

ほとんどのグループの系統樹で、脊椎動物のうち、魚類が他の脊椎動物と独立した別のグループを形成する例が多く観察された。このことは、魚類の進化の段階で多様性の発現があったことが推測される。魚類のゲノムの分析によれば、ゲノムの量に多様性があることが観察されている⁸⁾。また、原始的な魚類で大きなゲノムを持っていることがわかった。このようなことから、魚類の出現のときに、遺伝子の重複が広い範囲で起こったことが推測される。この時に、免疫グロブリンやMHCなどを含めて、様々なタンパク質の出現をみたと思われる。TcRについても、軟骨類では存在しており、魚類の進化の初期にTcRが出現したと推測される⁹⁾。このようなことから、免疫機構を含めた脊椎動物の進化の解明には、無顎類のIgSFの研究が必要と考えられる。

7) Schluter SF, Bernstein RM, and Marchalonis JJ(1997) Molecular origins and evolution of immunoglobulin heavy-chain genes of jawed vertebrates. Immunol Today 18:543-549.

Stammers M, Rowen L

8) S. オオノ(山岸秀夫, 梁永弘 訳)『遺伝子重複による進化』岩波書店, 1977, 195-208.

9) Rast JP, Anderson MK, Strong SJ, Luer C, Litman RT, and Litman GW(1997) α , β , γ and δ T cell antigen receptor genes arose early in vertebrate phylogeny. Immunity 6:1-11.